

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963.

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Michel LEPOIVRE

Né le 27 juin 1933 à PARIS (14e)

Présentée et soutenue publiquement le : 1963

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES SUITES DE
LA SURRENALECTOMIE AU COURS DE
LA MALADIE DE CUSHING

Président : Mr J. DECOURT, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS.V°

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963.

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Michel LEPOIVRE

Né le 27 juin 1933 à PARIS (14e)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES SUITES DE
LA SURRENALECTOMIE AU COURS DE
LA MALADIE DE CUSHING

Président : Mr J. DECOURT, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V.



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Malphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Jean VERNE

2^e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
	{ JAYLE (M.-F.)
Biochimie médicale	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
	{ BINET (L.)
Physiologie	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
	{ DOGNON (A.)
Physique médicale	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
Biologie médicale	{ POLONOVSKI (J.)
Embryologie	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	TUCHMANN (H.)
Parasitologie	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	BRUMPT (L.-C.)
Pharmacologie	LAURENCE (G.)
Physiologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physique médicale	PARROT (J.)
	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Beaujon	LEGER (L.)
Cochin	PATEL (J.)
Hôtel-Dieu	CORDIER (G.)
Pitié	GOSSET (J.)
Saint-Antoine	SICARD (A.)
Salpêtrière	OLIVIER (Cl.)
Tenon	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	CASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
Boucicaut	SOULIÉ (P.)
Broussais	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales	BARIÉTY (M.)
Cochin	SÈZE (S. de)
Hôtel-Dieu	DREYFUS (G.)
Lariboisière	KOURILSKY (R.)
Pitié	DEBRAY (C.)
Saint-Antoine	GENNES (L. de)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEROT (M.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DAVID (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	GARCIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	LACOMME (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	MERGER (R.)
Cliniques obstétricales	VARANGOT (J.)
Baudelocque	RENARD (G.)
Foch (Suresnes)	AUBRY (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LELONG (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MARIE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	BERNARD (E.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MICHAUX (L.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	COSTE (F.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	DECHAUME (M.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	ROUX (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	LEMAIRE (A.)
Clinique stomatologique (Pitié)	GAULTIER (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	PADOVANI (P.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DOMART (A.)
Clinique toxicologique	POILLEUX (F.)
Clinique traumatologique	COUVELAIRE (R.)
Sémiologie médicale	TURPIN (R.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	
Clinique urologique (Necker)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.)
Anatomie pathologique	BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRÜH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERQ (G.) MANDE (R.) MOZZICHIANI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pneumo phthisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{re} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P.) AMELINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Miles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents

En gage d'affection et de reconnaissance,
pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A ma femme,

A ma Soeur,

A mon Oncle, le Docteur Charles Poullain,

A mes parents et amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550205_0032

A Monsieur le Professeur J. DECOURT

Professeur de Clinique Endocrinologique

à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a fait le grand honneur d'en accepter
la présidence.

En hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur J.P. MICHARD

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris

A Monsieur le Docteur P. ROBEL

Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

Attaché de Recherche au C.N.R.S.

qui ont guidé notre travail.

En témoignage de profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur A.J. BRET

Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris

Maître de Conférence-agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

qui nous a toujours témoigné une
bienveillante attention.

En hommage reconnaissant

Erratum

Page	5	ligne	2	lire	11	(3) hydroxylase
"	"	"	9		Δ , $\propto$ 9 fluorohydrocortison	
"	"	"	10		2,5 mg par jour	
7	"	"	8		érytrosique	
11	"	"	10		métopyrone	
14bis					Δ 0 à la place de P	
16	"	"	10		macroscopiquement	
22bis					courbe en trait continu 17 CS	
29bis					6000 r et surrenalectomie	
41	"	"	16-17-19		$\frac{1}{2}$ g	
43	"	"	4		multiplicité	

I N T R O D U C T I O N

C'est Harvey Cushing qui, en 1932, individualisa la maladie qui porte son nom, dans un article du Bulletin de l'Hôpital John Hopkins, intitulé :

"The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations". (V)

Cushing y rapporte 12 observations, dont 2 personnelles, de cette maladie dont les éléments principaux consistaient en :

- 1 - Un développement rapide d'une obésité de disposition particulière et habituellement douloureuse, localisée à la face, au cou, au tronc, les extrémités étant épargnées.
- 2 - Une tendance à la cyphose entraînant une diminution appréciable de la taille et associée à des douleurs lombaires.
- 3 - Des troubles sexuels caractérisés par une aménorrhée précoce chez les femmes et une impuissance définitive chez les hommes.
- 4 - Une altération de la pilosité normale, caractérisée par une tendance à l'hypertrichose de la face et du tronc chez toutes les femmes aussi bien que chez les jeunes garçons à l'âge prépubère et possibilité d'une régression chez les hommes adultes .
- 5 - Un aspect brunâtre et pléthorique de la peau avec des vergetures pourpres particulièrement marquées à l'abdomen.
- 6 - Une hypertension artérielle présente dans la plupart des cas.
- 7 - Une tendance à l'érythrémie, le nombre des globules rouges d"passant 5.000.000 dans 5 cas sur 9.

8 - Des douleurs variables du dos, de l'abdomen, une fatigabilité et, à la fin, une extrême faiblesse.

9 - Plus rarement, une glycosurie.

C'est Cushing qui le premier eut le mérite de rattacher ces troubles à une origine hypophysaire et plus précisément à des adénomes basophiles de l'hypophyse. Ayant trouvé la cause, il préconisa le traitement par radiothérapie hypophysaire et il constata, en effet, une modification du faciès chez un malade ainsi traité.

Cependant Cushing, neuro-chirurgien, n'ignorait pas quand il a publié son mémoire, les travaux anciens, d'auteurs français, concernant la cortico-surrénale.

Apert, en 1910, publia, dans le Bulletin de la Société de Pédiatrie, un article sur "Les dystrophies en relation avec des lésions des capsules surrénales : hirsutisme et progeria" (I) ; article suivi en 1911, dans la Presse Médicale, d'un autre article sur les relations physiologiques et pathologiques de la portion corticale de la capsule surrénale avec le cerveau et avec les glandes génitales (II).

A la même époque, en 1911, Launois, Pinard et Gallais, dans la Gazette des Hôpitaux, traitaient du "syndrome adiposo-génital avec hypertrichose, troubles nerveux et mentaux d'origine surrénale (III). Ces auteurs rapprochaient justement la cause des manifestations pathologiques aux glandes surrénales et Gallais, en 1912, à propos de 25 cas, intitulait sa thèse : "Le syndrome surréno-génital" (IV).

En 1912 également, Cushing publiant son observation princeps d'un syndrome comportant "une obésité, une hypertrichose, une aménorrhée avec développement excessif des caractères sexuels secondaires, ignorait peut-être les travaux de ces confrères français.

Il ignorait certainement l'observation présentée à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 28 novembre 1913, par Sicard et Reilly sur : " Un cas de dissociation des fonctions de pilosité par dysécration endocrinienne" et rapporté à une origine hypophysaire (VI).

On retrouve, dans cette observation, les symptômes fondamentaux de la maladie de Cushing remarquablement décrits. Peut-être la description d'une autre maladie endocrinienne individualisée à la fin du siècle précédent par Pierre Marie, l'acromégalie, rapportée à un adénome des cellules éosinophiles de l'hypophyse, l'existence, dans le cas décrit par eux, d'une hyperalbuminose rachidienne qui n'est cependant pas courante dans la Maladie de Cushing, ont-elles constitué pour Sicard et Reilly les arguments fragiles sur lesquels ils ont échafaudé la théorie de l'origine hypophysaire de la maladie qu'ils décrivaient.

Le fait est qu'ils préconisaient bien avant l'heure de "faire pratiquer (chez leur malade) une trépanation bilatérale simple et par conséquent sans danger, à travers les brèches osseuses, les rayons X ou le radium pouvant vraisemblablement agir avec plus d'efficacité pour réduire la tumeur hypophysaire".

Dès le début, quand fut individualisée la maladie, l'attitude thérapeutique oscilla selon deux théories ; celle qui faisait jouer à l'hypophyse un rôle déterminant, celle qui rendait responsable des signes de la maladie, la cortico-surrénale.

Cushing préconisait, en 1932, un traitement radiothérapique mais, dans son mémoire, il cite le cas, d'une malade atteinte de la maladie et qui retrouva un faciès normal après l'ablation d'une tumeur surrénale.

Par la suite, les progrès de la biochimie et de l'analyse chimique ont permis d'individualiser les stigmates biologiques de la maladie.

A la suite des travaux de Kendall, de Reichstein et d'autres chimistes, on a pu dénombrer un lot important de stéroïdes, dont tous ne sont pas actifs, dans le produit de sécrétion de la cortico-surrénale.

Parmi ceux-ci, la progestérone, l'oestrone, des androgènes, les minéralo et les glycocorticoïdes ou leur produit de leur métabolisme intermédiaire, subissent des transformations, sulfo ou glycuro-conjugaison hépatique, avant d'être éliminés par le rein et nombre d'entre eux peuvent être dosés dans les urines.

L'objet de ce travail sera d'étudier, à propos de 3 cas de maladie de Cushing par hyperplasie cortico-surrénale, l'évolution des signes cliniques et biologiques sous l'interférence des différents traitements.

Chez ces 3 malades, on a été amené à pratiquer, à un moment variable de l'évolution de la maladie, une surrénalectomie bilatérale totale, la surrénalectomie bilatérale subtotalaire d'abord pratiquée n'ayant pas amené de rémission.

Deux d'entre elles ont subi, avant ou après le traitement chirurgical, un traitement destiné à freiner le fonctionnement hypophysaire : soit radiothérapie, soit irradiation intrinsèque de la selle turcique par l'or radio-actif.

Deux d'entre elles également, devant l'échec des autres méthodes de traitement, ont reçu un traitement chimiothérapique par un produit récemment introduit, l'O,P' - DDD.

Pour juger des résultats des différents traitements nous avons utilisé la clinique d'une part, la biologie de l'autre avec essentiellement le dosage des stéroïdes urinaires avec ou sans épreuves dynamiques.

Nous exposerons maintenant brièvement les protocoles de ces différentes épreuves.

- Les 17 CS ont été dosés sur les urines de 24 heures par la méthode colorimétrique au métadinitrobenzène de Zimmermann.

- Les 17 OH CS ont été dosés sur les urines de 24 heures par la méthode colorimétrique de Porter et Silber au chlorhydrate de phénylhydrazine.

Les épreuves de stimulation de la sécrétion cortico-surrénalienne ont consisté en :

- Epreuve de stimulation à l'A.C.T.H.

Perfusion de 25 mg d' A.C.T.H. dans 250 cc de sérum glucosé isotonique, ou de sérum physiologique, en 8 heures. Les urines de 24 heures, à dater du début de la perfusion, ont été recueillies.

- Epreuve de stimulation à la Métopyrone (SU 4885)

Cet inhibiteur de la 11 hydroxylase du cortex surrénalien, entrave la sécrétion du cortisol et provoque une hyperstimulinémie secondaire. Il a été utilisé chez deux de nos malades. Cette épreuve a comporté le dosage des stéroïdes de base des 24 premières heures, puis l'administration per os, de 18 comprimés à 0,25 grammes du produit avec dosages urinaires des 24 secondes heures, dosage enfin le 3ème jour.

Les épreuves de freinage ont consisté en :

- Epreuve à la Δ^4 , fluorohydrocortisone

Administration, per os, de 5 mg par jour pendant 5 jours. Dosage des stéroïdes avant l'épreuve et le 5ème jour, sur les urines de 24 heures.

- Epreuve au Dectancyl (ou Dexaméthasone)

a- Freinage faible :

Après dosage de base, administration, per os, de 6 comprimés à 1/2 mg, par jour, pendant 5 jours et dosage urinaire pendant les 24 dernières heures.

b - Freinage fort :

L'épreuve précédente est continuée pendant deux jours à raison de 16 comprimés par jour.

Dosage des stéroïdes urinaires des 24 dernières heures.

Cette épreuve permet de distinguer théoriquement hyperplasie et tumeur. Seule l'hyperplasie ne résisterait pas au freinage fort.

Dans un cas enfin a été pratiquée une épreuve de freinage par le Dectancyl suivie de stimulation ovarienne par la gonadotrophine chorionique. Elle comporte :

Dosage de base (24 heures), puis administration, pendant 10 ou 12 jours, de Dectancyl à raison de 3 mg/jour, per os.

Aux 7ème, 8ème et 9ème jours, 1 injection intra-musculaire de 5.000 unités de gonadotrophine chorionique, par jour. Dosages urinaires les 24 dernières heures de l'épreuve.

Nous présenterons d'abord chaque observation, puis nous en ferons une étude comparée et critique, mettant en parallèle leurs séméiologies particulières et les résultats des différents traitements chirurgicaux, physiques et chimiothérapiques.

THESE DOCUMENTS SONT
DEPOSES EN VERTU DE LA
LOI DU 17 JANVIER 1978
RELATIVE A L'ACCES A L'INFORMATION

PREMIERE OBSERVATION

Madame GUE... a commencé à présenter en 1958, à 31 ans, une prise de poids de 15 kilogrammes en 6 mois. En même temps, on notait :

- 1 - Une modification du faciès. Le visage s'est arrondi, en pleine lune; le tronc et particulièrement l'abdomen devenu proéminent se sont épaissis, donnant un aspect androïde. Les téguments se sont infiltrés ;
- 2 - La peau séborrhéique s'est recouverte, au visage notamment de quelques éléments d'acné.
- 3 - Pommettes et menton sont devenus érythrotiques;
- 4 - Une hypertrichose est apparue, siégeant sur les épaules et sur le dos, la pilosité pubienne a pris une répartition de type masculin.
- 5 - Sur les faces externes et internes des cuisses sont apparues des vergetures pourpres et verticales.
- 6 - La malade s'est mise à se plaindre d'asthénie et d'une grande fatigabilité.
- 7 - Dans le décubitus surtout, des douleurs lombaires apparaissaient.
- 8 - Certains jours elle passait par des épisodes de dépression et d'irritabilité caractérielle.
- 9 - Les règles se sont modifiées aboutissant à une aménorrhée.

Chez cette malade on ne retrouvait pas d'antécédents pathologiques très notables.

- 1 - Réglée normalement depuis l'âge de 13 ans, elle avait deux enfants, les grossesses avaient été normales.
- 2 - Vers l'âge de 18 ans, pendant la guerre, à l'occasion de bombardements, elle avait présenté des crises nerveuses traitées efficacement par des séances d'électro-chocs.
- 3 - Plus récemment, s'était installée une infection urinaire récidivante.
- 4 - Au point de vue familial, chez son frère et du côté paternel on retrouvait un faciès discrètement acromégaloïde avec obésité, sans diabète connu.

La malade a consulté à la Clinique Endocrinologique de la Pitié en décembre 1958. A ce moment :

- 1 - Le tableau clinique était complet. On notait par ailleurs :
- 2 - une tension artérielle à 15,5 de maxima et à 10 de minima,
- 3 - lymphopénie et éosinopénie discrètes,
- 4 - une glycémie à 0,95 g/l cependant que l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie buccale révélait un diabète latent (2,40 grammes par litre au bout d'une heure),
- 5 - Des taux de base de 17 CS variables mais très élevés : 31,7 mg/24 heures. De même pour les 17 OH CS à 57 mg/24 heures.
- 6 - La stimulation par l'A.C.T.H. les faisait monter respectivement à 43 et 102 mg/24 heures, réponse explosive,
- 7 - le freinage par la Δ_1 9 α fluoro-hydrocortisone était plus faible : 28 et 45,2 mg/24 heures : résistance,
- 8 - les corticoïdes plasmatiques étaient très élevés : 70.4 g %

Devant l'âge de la malade, l'apparition et l'évolution rapide de la maladie, devant une étude radiologique montrant une image normale de la selle turcique et bien que le rétro-pneumopéritoïne ne révélât pas d'aug-

mentation notable de volume des surrénales, on conclut à une maladie de Cushing sévère par hyperplasie cortico-surrénale.

Une surrénalectomie subtotale a été pratiquée le 19-1-59.

La surrénale gauche, pesant 9 grammes et ne présentant pas de tumeur, a été enlevée.

On enleva les 2/3 de la surrénale droite qui était normale et ne présentait pas de tumeur.

L'examen histologique a montré une hyperplasie portant essentiellement sur la fasciculée dont toutes les cellules étaient riches en lipides. La glomérulée avait un aspect spongiocytaire. Les cellules réticulées étaient chargées de lipides.

Les suites opératoires ont été simples ; cependant par la suite :

- 1 - La kaliémie est restée relativement basse : 140 mg/l.
- 2 - Les taux de base de 17 CS et de 17 OH CS sont restés élevés 25 et 43 mg/24 heures et le traitement substitutif a pu être rapidement interrompu.
- 3 - La stimulation par l'A.C.T.H. restait très importante (respectivement 39 et 80,7 mg/24 heures), le freinage résistant (13 et 19,5 mg/24 heures).
- 4 - Cependant les céphalées sont devenues plus intenses, l'asthénie plus grande avec épisodes pseudo-parétiques et dérobement des jambes.

Le poids restant inchangé, la pression artérielle s'est élevée, l'hypertrichose a augmenté, les vergetures se sont étendues.

En juin 1959, une nouvelle intervention est pratiquée.

Elle permet de découvrir et d'enlever à droite un moignon surrénalien volumineux, de 10 grammes et dont l'examen histologique a montré une hyperplasie des zones fasciculée et réticulée.

Dans les suites immédiates, le traitement substitutif a consisté

en 40 mg d'hydrocortisone par jour puis, rapidement cette dose a été abaissée à 25 mg en association discontinue avec 5 mg de Syncortil.

Dans les 6 mois qui ont suivi l'intervention on a noté :

- 1 - une baisse rapide de la tension artérielle qui s'est maintenue entre 13 et 10,5 de maxima,
- 2 - une perte de poids de 12 kg,
- 3 - une modification du faciès qui est devenu moins bouffi,
- 4 - une disparition de la tendance ecchymotique,
- 5 - les vergetures ne se sont pas modifiées,
- 6 - les règles sont réapparues, régulièrement, avec des cycles un peu courts de 24 à 25 jours,
- 7 - les douleurs lombaires ont persisté en relation, semble-t-il, plus avec une infection pyélo-urétérale gauche récidivante, avec lithiase, qu'avec l'ostéoporose, et qui a nécessité une intervention chirurgicale bien supportée,
- 8 - une chute rapide des 17 CS à 1,5 mg/24 heures et des 17 OH CS à 2,7 mg/24 heures, compensée par le traitement cortisolique.
- 9 - Ces taux, encore élevés chez une surrénalectomisée totale étaient susceptibles d'augmenter sous perfusion d'A.C.T.H. : 3,5 et 8,7 mg par 24 heures.

L'état est ensuite resté stationnaire et relativement satisfaisant pendant 18 à 24 mois, la malade se plaignant par intermittence de céphalées, d'asthénie avec infection urinaire persistante. Le traitement substitutif est interrompu.

Puis, en mai 1962, la malade revient dans le service. Trois ans après la surrénalectomie bilatérale totale on note :

- 1 - une prise de poids de plusieurs kilogrammes,

- 2 - une coloration plus intense des vergetures qui ne s'étaient pas effacées,
- 3 - une réapparition de la séborrhée, de l'acné,
- 4 - une disparition des règles,
- 5 - la tension artérielle n'est pas modifiée,
- 6 - La selle turcique montre une image radiologique superposable à celle des premiers clichés effectués en 1958. Il existe une pigmentation mélanique sur la face dorsale des mians.
- 7 - Les 17 CS et les 17 OH CS sont élevés : 7 et 20,6 mg/24 heures. La stimulation est faible par l'A.C.T.H. et la métopirone, le freinage nul par la dexaméthasone. Les corticoïdes plasmatiques sont à 27,4 g %, en l'absence de traitement.

Cliniquement et biologiquement on est en présence d'une reprise de la maladie.

On décide alors d'intervenir sur l'hypophyse.

Cette intervention a consisté en l'implantation dans la selle turcique, en juillet 1962, d'un pellet de 10 millicuries d'or radio-actif.

Un mois et demi après l'implantation :

- 1 - le faciès est inchangé, le visage est rouge et bouffi,
- 2 - l'hypertrichose s'est étendue à la face : joues et lèvre supérieure, les cheveux tombent,
- 3 - quelques éléments d'acné sont disséminés sur la poitrine et sur le dos,
- 4 - les vergetures remontent vers les hanches et descendent jusqu'aux creux poplités,
- 5 - il existe des ecchymoses aux membres inférieurs,

- 6 - la pigmentation mélanique des mains est restée stationnaire,
- 7 - Poids et tension artérielle ne sont pas modifiés,
- 8 - L'asthénie demeure importante, la malade a du mal à se déplacer ;
assise, elle ne peut se relever ;
- 9 - Les taux urinaires des 17 CS et de 17 OH CS sont plus élevés : 23 mg/
24 heures pour l'un et l'autre, variables aussi puisque le chiffre
des 17 OH CS a monté jusqu'à 56,5 mg/24 heures. Ils sont en outre
caractérisés par une résistance au freinage par la dexaméthasone.
- 10 - Le taux de FSH est inférieur à 5 unités souris par 24 heures,
- 11 - La glycémie est normale,
- 12 - La kaliémie est toujours basse : 3,40 milli-équivalents, nécessitant
la prise journalière de 4 grammes de chlorure de potassium,
- 13 - Le métabolisme de base est augmenté de 43,2 % et il existe cependant
un cholestérol sanguin à la limite supérieure de la normale : 2,5 g/l.

En conclusion, il semble que l'intervention hypophysaire, par une
sidération momentanée et dissociée ait agi sur la sécrétion des gonades et des
thyroostimulines, sans freiner la sécrétion d'A.C.T.H.

Trois mois après la tentative d'hypophysiolyse on décide d'entre-
prendre un traitement chimiothérapique par l'O,pⁱ - DDD, en septembre 1962.

Le traitement a consisté en la prise, per os, chaque jour, de 6
grammes du produit en 3 prises.

Quatre jours après le début du traitement, un rash maculo-papuleux
est apparu sur le thorax, l'abdomen et le dos. La malade s'est plainte de
douleurs épigastriques à type de crampe, de céphalées et de fourmillements
paresthésiques à la main gauche. La tension artérielle restait normale :
13-14 de maxima. Devant ces signes d'intolérance on est passé à 4 grammes
par jour. Ils ont alors disparu en 6 jours puis on est revenu à la première
posologie.

Quelques troubles digestifs à type de ballonnement et de diarrhée sont apparus. Ils ont duré quelques jours puis ont disparu.

L'état général ensuite s'est amélioré avec sensation de mieux-être, meilleure activité physique : la malade a commencé à pouvoir marcher sans se tenir ; les céphalées ont persisté.

Après 30 jours et pour une quantité totale d'O,p'-DDD de 120 grammes, le traitement a été interrompu.

Pendant cette première phase du traitement, mis à part les signes d'intolérance précédemment décrits,

- 1 - on n'a pas noté de modifications de la formule sanguine, le taux des plaquettes qui était déjà bas au départ, n'a pas été modifié,
- 2 - la tension artérielle était restée stationnaire, plutôt en diminution, la glycémie normale,
- 3 - la mélanodermie a disparu,
- 4 - la kaliémie est restée basse,
- 5 - les 17 CS et les 17 OH CS sont tombés respectivement à 8,5 et 4,6 mg/24 heures, cependant que les corticoïdes plasmatiques passaient de 27 à 10,2 μ g %, témoins d'une guérison biologique apparente.

Dans les 15 jours qui ont suivi l'interruption du traitement, sont apparus :

- 1 - des troubles à type de bouffées hallucinatoires avec excitation motrice, sans désorientation,
- 2 - un oedème palpébral important, un oedème des mains.
- 3 - Une remontée de l'élimination urinaire des 17 CS et des 17 OH CS : 15,5 et 6,5 mg/24 heures, les corticoïdes plasmatiques passant de 10,2 à 11,2 μ g %.

Après 21 jours d'interruption, le traitement a été repris à raison de 4 grammes par jour. Pour une dose de 140 grammes du produit (260 g. depuis le début du traitement) les taux de 17 CS et de 17 OH CS sont passés respectivement à 13 et 6,2 mg/24 heures.

Devant l'amélioration clinique et biologique, la bonne tolérance, le traitement a pu être poursuivi à domicile à raison de 3 prises de 2 grammes d'O,p'-DDD par jour.

Les règles sont réapparues, la malade a retrouvé une activité physique satisfaisante. Après 6 mois de traitement, les éliminations urinaires de stéroïdes demeurent dans les limites de la normale :

les 17 CS sont à 8,5 mg, les 17 OH CS à 4 mg/24 heures, non modifiés par la stimulation ou le freinage.

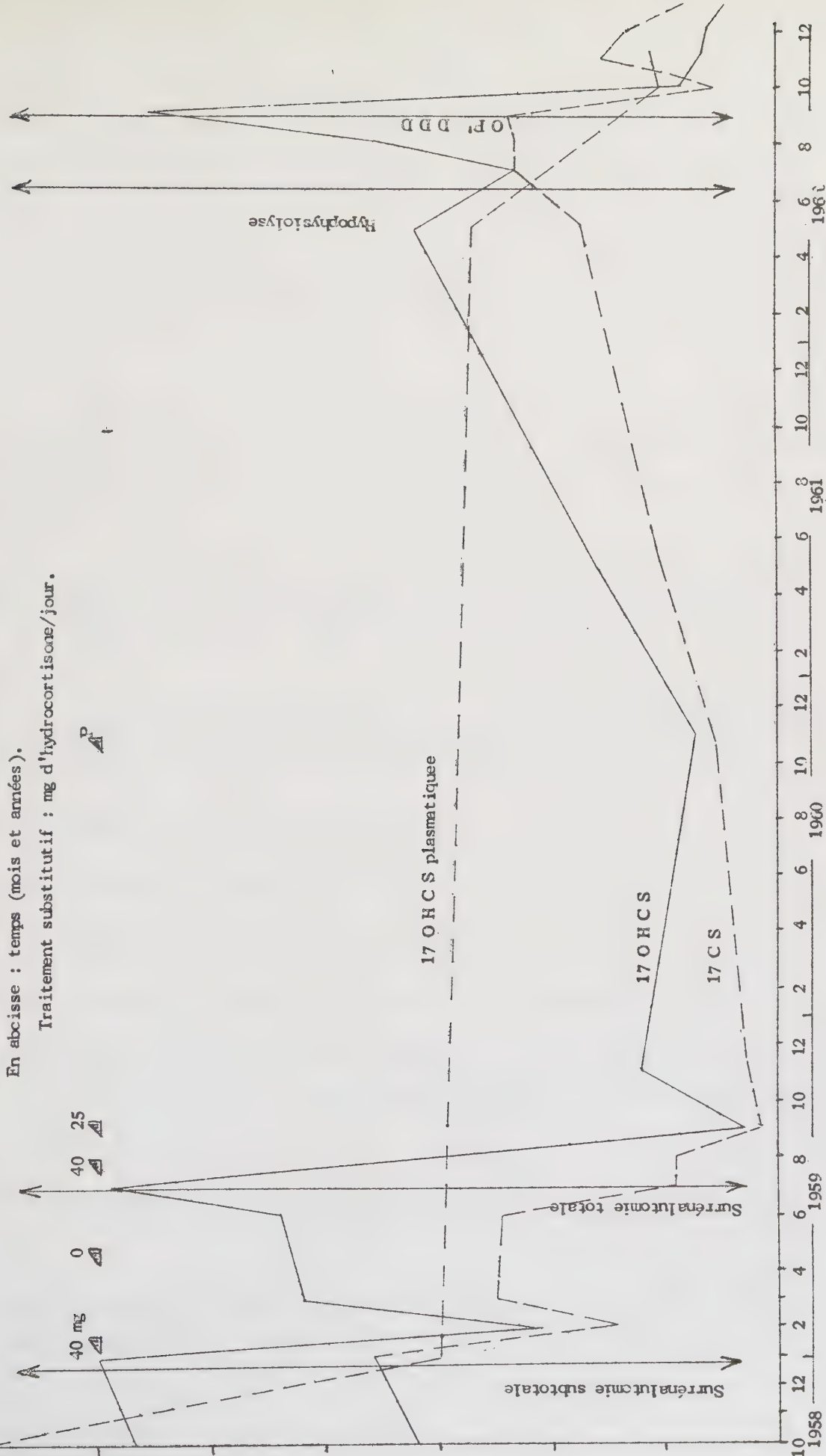
Observation n° 1 Madame GE...

Taux de base des 17 C S et 17 O H C S stéroïdes urinaires au cours de la maladie (en mg/24 heures)

Taux des 17 O H C S stéroïdes plasmatiques (en mg %)

En abscisse : temps (mois et années).

Traitement substitutif : mg d'hydrocortisone/jour.



DEUXIEME OBSERVATION (XII)

Mademoiselle IAC..., âgée de 20 ans, est admise à la Clinique Endocrinologique de la Pitié en avril 1956, pour une maladie de Cushing sévère dont les symptômes se sont constitués en moins d'un an. Le tableau est au complet. On note :

- 1 - Un faciès tout à fait caractéristique, en pleine lune, rouge violacé, avec séborrhée, acné et développement important de barbe et de moustache,
- 2 - Une adipose cervico-tronculaire, avec une masse lipomateuse particulièrement importante dans la région cervico-dorsale,
- 3 - Des vergetures pourpres sur les flancs,
- 4 - Une atrophie musculaire avec syndrome myasthéniforme,
- 5 - Une aménorrhée complète depuis 4 mois,
- 6 - Une hypertension artérielle atteignant progressivement 18,5/11,
- 7 - Des troubles psychiques très importants, de type dépressif, ayant entraîné une tentative de suicide suivi de mutisme et d'inertie psychomotrice complète.

Les examens de laboratoire confirment l'hypercorticisme en montrant :

- 1 - une glycosurie intermittente et une courbe d'hyperglycémie provoquée de type diabétique (1,38 - 1,50 - 2,45 - 2,07 - 1,80 g/l).

- 2 - une hypokaliémie habituelle entre 0,110 et 0,120 g/l)
- 3 - une tendance à l'hypernatrémie (3,40 - 3,45 g/l) et à l'alcalose (réserve alcaline : 65 vol.).
- 4 - Une augmentation considérable des éliminations urinaires des 17 CS et des 17 OH CS (41,4 et 32,2 mg/24 heures) avec une réponse explosive à la perfusion intra-veineuse d'A.C.T.H. (respectivement 58,2 et 79 mg/24 heures).

La recherche d'une tumeur surrénalienne ou hypophysaire reste négative.

L'exploration chirurgicale fait découvrir deux surrénales microscopiquement normales et l'on pratique, le 1er Octobre 1956, une surrénalectomie bilatérale subtotale.

Un quart seulement de la surrénale gauche est conservé. Après l'opération, les éliminations stéroïdiques s'abaissent très notablement. Mais on n'observe aucune amélioration clinique. L'état physique et mental reste inchangé. On assiste même au développement de nouvelles vergetures et à l'apparition de pétéchies.

Les troubles de la glycorégulation s'améliorent, mais l'hypokaliémie persiste.

Quatre mois après la première opération, on enlève le moignon surrénalien restant.

Après la phase immédiatement post-opératoire le traitement substitutif comporte l'administration de 30 puis 20 mg d'hydrocortisone par voie buccale. Compte tenu de ce traitement, les taux urinaires des 17 CS (1,5 mg) et des 17 OH CS (3,7 mg) témoignent d'une insuffisance surrénale complète.

A sa sortie de l'hôpital, la malade se trouve bien, équilibrée avec 20 mg d'hydrocortisone par jour et une injection intra-musculaire de 5 mg de D.O.C.A. tous les 5 jours.

Après 5 mois la régression des signes cliniques est remarquable.

- 1 - Le faciès est redevenu entièrement normal,
- 2 - l'hirsutisme, l'acné, la séborrhée ont disparu,
- 3 - l'état psychique est excellent,
- 4 - la pression artérielle se maintient entre 12/7 et 15/9.
- 5 - Les règles se sont rétablies.

La malade a même supporté une infection grippale sans que l'on ait eu à augmenter le traitement hormonal.

Deux ans plus tard, en mai 1959, les règles disparaissent brusquement, mais il s'agit d'une grossesse qui sera parfaitement supportée et se déroulera sans incident jusqu'à son terme, les excréctions urinaires de folliculine et de pregnandiol se montrant satisfaisants.

Au quatrième mois de la grossesse, la malade ne prenant que 25 mg d'hydrocortisone par jour, on trouve des taux relativement élevés de 17 CS (7,5 - 9,5 mg) et de 17 OH CS (12,1 - 9,7 mg/24 heures). Pour éliminer l'interférence des métabolites de l'hydrocortisone, on supprime celle-ci pendant 7 jours.

Les 5 premiers jours, la malade reçoit encore 5 mg de D.O.C.A. par jour, mais celle-ci est à son tour supprimée les 3 derniers jours.

Cette suppression de tout traitement a été parfaitement tolérée et n'a pas sensiblement diminué les éliminations stéroïdiques ; le 7ème jour les 17 CS restaient à 9,3 mg, les 17 OH CS à 7,9 mg/24 heures.

Chose curieuse, l'administration quotidienne de 100 mg de cortisone pendant 3 jours, n'a pas augmenté de façon notable l'élimination urinaire des 17 OH CS.

Une épreuve de freinage a été faite. Elle a comporté l'administration quotidienne de 3 mg de Dexaméthasone pendant 5 jours. Le dernier jour

de l'épreuve, on n'a pas constaté de modifications des éliminations stéroïdiques. Par la suite, et jusqu'à l'accouchement, le traitement n'a comporté que 10 mg d'hydrocortisone chaque jour, per os, et une injection intra-musculaire de 5 mg de D.O.C.A. tous les 4 jours.

Il est à noter enfin, qu'à partir du 6ème mois de la grossesse, le faciès avait repris un type nettement cushingien en même temps que se manifestait une repousse de poils au niveau de la lèvre supérieure et du menton.

L'accouchement s'est effectué normalement le 5 février 1960.

L'enfant, de sexe féminin, bien constitué, pesait 3,400 kg. Malgré l'augmentation de la dose d'hydrocortisone à 40 mg et l'administration de 5 mg de D.O.C.A., le jour de l'accouchement, est apparue une crise d'insuffisance surrénale, avec asthénie profonde, douleur épigastrique, nausées et chute de la pression artérielle à 8 - 6.

Une perfusion intra-veineuse de sérum physiologique et de 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone rétablit la situation en quelques heures.

Les jours suivants on maintient un traitement de 60 mg d'hydrocortisone per os et de 5 mg de D.O.C.A. par voie intra-musculaire. La pression artérielle est à 11/7. La seule anomalie humorale est une glycémie un peu basse à 0,61 G.

Fait à signaler, ce traitement par des doses assez élevées de cortisol a entraîné une réapparition de l'état dépressif, qui a cédé lors du retour à la dose préalable de 10 mg par jour.

Il n'y a pas eu de montée laiteuse.

Quinze jours après l'accouchement et après suppression de l'hydrocortisone, pendant 5 jours, le taux des 17 CS était à 2,3 mg, celui des 17 OH CS à 4,6 mg. Une perfusion intra-veineuse d'A.C.T.H. éleva les premiers à 6 mg, les seconds à 11,2 mg cependant que le taux d'aldostérone restait très bas, 1,5 μ g.

Par la suite, la malade a été régulièrement suivie dans le service.

Elle a eu normalement son retour de couches et les règles sont devenues normales.

L'état général est resté bon et le traitement substitutif a consisté en la prise, per os, de 15 mg d'hydrocortisone chaque jour et en 5 mg de D.O.C.A. par voie parentérale, 1 ou 2 fois par semaine.

La tension est ainsi restée stationnaire entre 12 et 15 de maxima, 10 et 7 de minima.

La glycémie est restée normale.

Sous 15 mg de cortisol, le dosage des stéroïdes urinaires a montré une augmentation relative, non négligeable chez une surrénalectomie, des 17 OH CS (6,4 mg/24 heures), cependant que les 17 CS restaient à 6 mg. Puis insidieusement, à partir de mars 1962, soit 6 ans après le début de la maladie et 5 ans après la surrénalectomie sont apparus :

- une prise pondérale modérée, mais inhabituelle,
- quelques troubles des règles, modifiées dans leur régularité et leur abondance,
- des bouffées congestives dont se plaint la malade,
- des troubles psychiques surtout, avec insomnie, angoisses, crises de larmes,

L'asthénie intellectuelle est importante et plus récemment enfin elle subit un syndrome d'influence : dans la rue, elle pense que des gens la suivent, lui veulent du mal.

- Il n'y a pas cependant d'asthénie physique et l'épreuve dynamométrique est normale.
- le faciès est arrondi, modérément.
- Il n'y a pas à proprement parler d'obésité mais une certaine maigreur des membres qui contraste avec l'arrondissement de la face et l'empâtement du cou et des régions sus claviculaires,
- la peau est fine, souple, non infiltrée, séborrhéique au visage.
- Il n'y a pas d'acné, d'érythrose faciale, ni de vergetures,

- Le teint est grisâtre et il existe une pigmentation mélanique discrète des lèvres et des plis palmaires de la main.
- La pilosité est abondante : moustache et favoris au visage, duvet sur la poitrine ; elle demeure de type féminin au niveau du pubis.
- Il n'y a pas d'hypertrophie clitoridienne,
- la voix reste féminine,
- la tension est à 12/7 et l'examen par ailleurs est normal.
- Des dosages pratiqués en mai 1962, montrent des 17 CS à 8 mg et des 17 OH CS à 6 mg/24 heures.
- Les épreuves à l'A.C.T.H. et à la métopyrène ne modifient pas ces chiffres (respectivement 5,5 et 8,7 mg/24 heures, 6 et 8 mg/24 heures) ce qui témoigne de l'existence d'un tissu surrénalien surstimulé par l'A.C.T.H. endogène.
- Il n'y a pas de troubles de la glyco-régulation : glycémie 1 g. et hyperglycémie à 1,60 g/l au bout d'une heure.
- Les électrolytes sont normaux.

Il reste posé, autant sur la clinique que sur la biologie, le problème de la reprise d'activité surrénalienne et, le 5 octobre, devant l'état de psychose hallucinatoire, la persistance de la pigmentation et l'accroissement de la pilosité la malade est réhospitalisée.

Un traitement neuroleptique par l'Halopéridol est entrepris. Il améliore beaucoup le psychisme et fait disparaître les hallucinations.

Quelques paresthésies et une ébauche de roue dentée apparaissent traitée efficacement par l'Artane.

L'asthénie intellectuelle demeure importante.

- En l'absence de traitement cortisolique qui a été interrompu, les 17 CS sont à 11,5 mg/24 heures, les 17 OH CS à 8,5 mg/24 heures.

Les corticoïdes plasmatiques sont élevés : 20 μ g %.

- La perfusion d'A.C.T.H. montre à ce moment une réponse dissociée :
indifférence des 17 CS (8 à 8,5 mg), augmentation des 17 OH CS qui passent de 8 à 16,5 mg/24 heures.
- Le freinage par le Dectancyl est nul.
- L'épreuve de freinage par le Dectancyl, puis de stimulation par la gonadotrophine chorionique montre :
 - . une indifférence des sécrétions d'origine surrénale, déjà notée,
 - . des taux d'oestrone, de pregnandiol et de pregnanetriol, d'origine ovarienne, normalement stimulés.

La chromatographie, au cours de cette épreuve, des 17 céto-stéroïdes urinaires a permis de constater :

- la présence en très faible quantité de stéroïdes sulfo-conjugués :

Etiocholanolone 0,25

Androstéone 0,20

Déhydroépiandrostérone 0,1

- Une nette dominance des stéroïdes glycuco-conjugués, avec augmentation élective des 17 CS oxygénés en 11, 11 céto et 11 hydroxy-étiocholanolone, métabolites du cortisol :

Etiocholanolone 2,5

Androstérone 0,2

11 OH étiocholanolone 3

11 OH androstérone 1

11 céto étiocholanolone 2

Ces résultats permettent d'écarter la possibilité d'une tumeur masculinisante de l'ovaire.

La virilisation doit donc être rattachée à une origine surrénalienne et on décide d'entreprendre, en décembre 1962, un traitement par l'O,p'-DDD.

A ce moment, l'image radiologique de la selle turcique est normale.

Le produit est prescrit à raison de 3 grammes par jour et pendant les 16 premiers jours du traitement on n'enregistre aucun signe d'intolérance.

La malade sort alors et le traitement est poursuivi à domicile.

Pour une dose totale de 27 grammes d'o,p'-DDD, les 17 CS et les 17 OH CS urinaires accusent une nette diminution : 2,9 et 2,8 mg/24 heures.

La posologie a dû ensuite être abaissée à 2 grammes par jour, per os, diarrhée et nausées étant apparues, incidents à mettre vraisemblablement sur le compte d'une petite insuffisance surrénale, bien que la pression artérielle ne se soit pas notablement modifiée.

On note une repousse plus lente des poils : la malade se rase moins souvent le visage.

L'état mental s'est amélioré aussi : la malade est plus active, moins inhibée.

Cependant devant les troubles qui persistent et pour une dose totale de 67 grammes d'o,p'-DDD, le traitement est interrompu : intolérance gastrique absolue.

Les 17 CS et les 17 OH CS urinaires sont alors à 2,5 et 2 mg/24 heures, les règles sont réapparues.

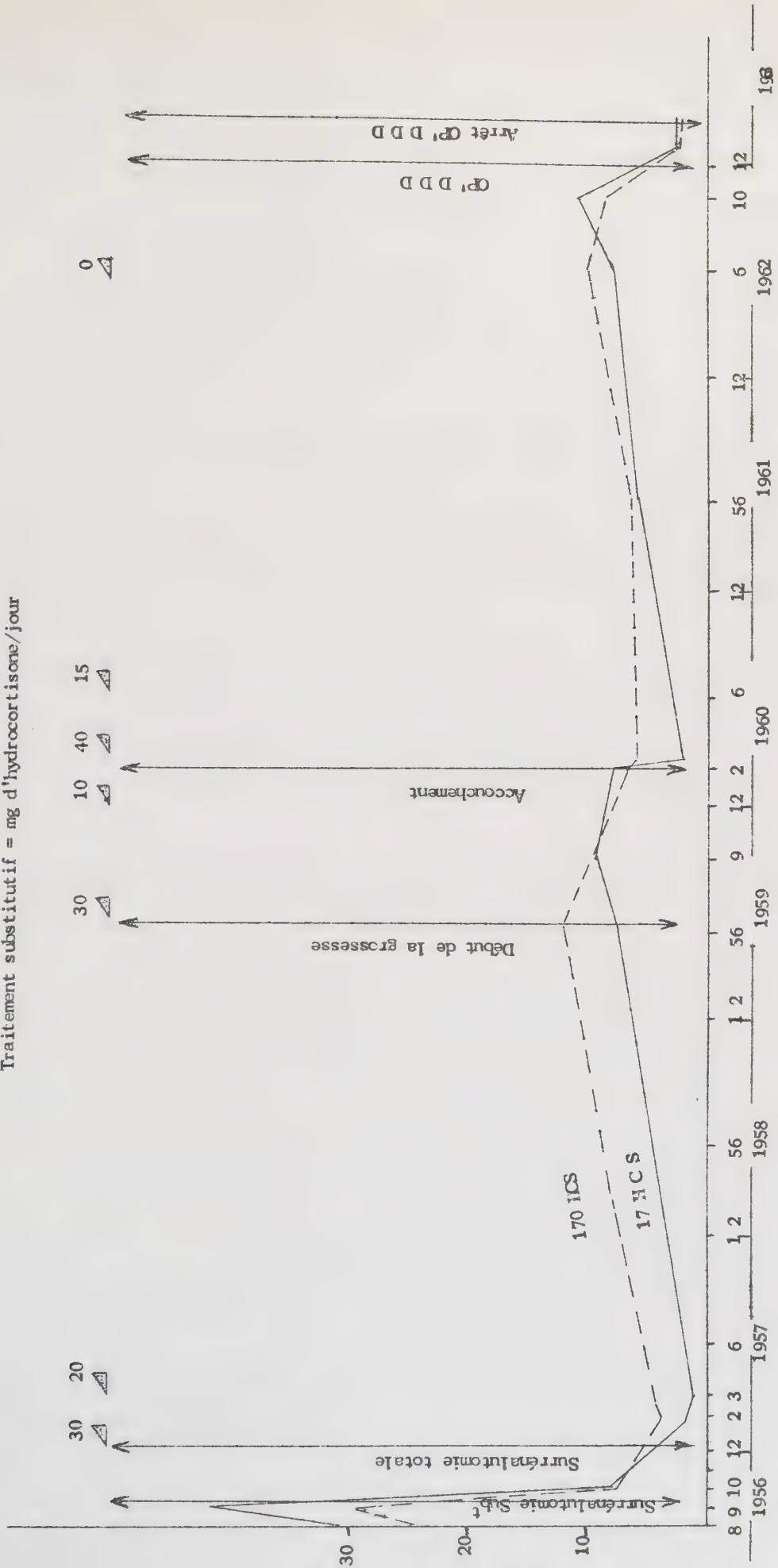
Dans les jours qui ont suivi l'interruption, les troubles digestifs ont disparu puis une amélioration de l'état physique et mental s'est manifestée. L'asthénie, la faiblesse musculaire et l'inhibition intellectuelle ont fait place à une activité qui permet à la malade d'envisager de reprendre son travail.

Observation n° 2 Melle Lac...

Taux de base des 17 ICS et des 17 OS au cours de la maladie, en mg/24 heures (orsonnées)

En abscisse : temps (mois)

Traitement substitutif = mg d'hydrocortisone/jour



TROISIEME OBSERVATION

A 23 ans, en 1950, Mademoiselle BAR... a commencé à présenter une pilosité anormale, apparue à la face, associée à un engraissement.

En 1953, la pilosité s'étend à la région mammaire et sur la ligne blanche, jusqu'à l'ombilic. Un dosage des 17 CS montre, en juin, un taux à 12,6 mg/24 heures.

La pilosité est alors au premier plan du tableau clinique.

En 1954, les règles jusque là normales, survenant tous les 26 jours, s'espacent. Elles disparaissent totalement en avril 1955. Les 17 CS sont à 13,3 mg/24 heures.

De 1955 à 1956, la pilosité continue à s'étendre au dos, à la face interne des cuisses. La malade doit chaque jour se raser.

Un traitement par la prednisone est entrepris en novembre 1955 et repris en janvier 1956, sans effet clinique ni biologique.

Pendant cette période, le faciès s'est nettement modifié, devenu bouffi, rouge violacé.

Il n'existe aucun antécédent personnel ni familial d'obésité, de diabète ou d'hypertension.

Elle est examinée pour la première fois à la Clinique Endocrinologique de la Pitié, le 29-3-1956.

1 - le faciès est typique, rouge, bouffi,

2 - la peau est grenue, séborrhéique,

- 3 - une pilosité importante, de type masculin, couvre la face, les seins, la ligne blanche abdominale, la face interne des cuisses.
- 4 - le poids est à 55 kg pour une taille de 1 m 64 ; il n'y a pas d'obésité mais un empatement cervico-facial ;
- 5 - La pression artérielle est à 15/9.

Le diagnostic de syndrome de Cushing cliniquement porté est confirmé par les examens complémentaires qui montrent :

- 1 - une diminution des éosinophiles circulants,
- 2 - un diabète latent décelé par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée (1,08 - 1,64 - 2,24 - 2,70 - 1,52 grammes de glucose par litre, respectivement à 0, 1/2 , 1, 2 et 3 heures),
- 3 - un taux élevé de stéroïdes urinaires :

17 CS à 15,5 et 17 OH CS à 14,7 mg/24 heures.

Par ailleurs les électrolytes plasmatiques sont normaux, le taux de FSH est compris entre 5 et 25 unités-souris par 24 heures en dépit de l'aménorrhée. Les frottis vaginaux montrent en permanence 90 à 95 % de cellules basophiles avec un index pycnotique à 50 %.

D'un point de vue étiologique, on note :

- 1 - Une réponse surrénalienne importante à la perfusion d'A.C.T.H., les 17 CS passent de 17,1 à 23,8 mg/24 heures, les 17 OH CS de 10,2 à 41,5 mg/24 heures.
- 2 - Des clichés de selle turcique normale .
- 3 - Le rétro-pneumopéritoine avec tomographie et urographie intra-veineuse permet d'éliminer une tumeur.

Ce sont là 3 arguments en faveur d'une hyperplasie surrénalienne.

Devant le refus de la malade de subir une intervention chirurgicale, un traitement radiothérapique hypophysaire est entrepris qui a consisté

de juin à septembre 1956, en 44 séances totalisant 6.000 r.

Ce traitement n'amène aucune amélioration.

- 1 - Céphalées et douleurs lombaires ont augmenté,
- 2 - L'aménorrhée persiste,
- 3 - les éliminations de stéroïdes demeurent élevées : 17 CS à 17,5 mg/24 heures et normalisation cependant des 17 OH CS : 5,8 mg.
- 4 - Deux mois après la fin du traitement radiothérapique la perfusion d'A.C.T.H. donne comme résultats :

les 17 CS passent de 14 à 22,3 mg

les 17 OH CS de 11,4 à 41 mg/24 heures.

Une deuxième série de radiothérapie hypophysaire est effectuée de novembre à janvier 1957.

Elle comporte une irradiation totale de 6.000 r. et est suivie de :

- 1 - Disparition des céphalées,
- 2 - Engraissement de 6 kg, facio-tronculaire,
- 3 - Accroissement de la faiblesse musculaire, pseudo-myopathique avec impossibilité de monter les escaliers, ou de se relever de la position assise ; la kaliémie est normale,
- 4 - Les règles réapparaissent, peu abondantes,
- 5 - le faciès et la pilosité restent inchangés,
- 6 - la tension artérielle ne change pas : 15/10, mais le diabète s'est affirmé (1,41 - 2,82 - 3,58 - 3,12 - 2,76 g/l après hyperglycémie provoquée),
- 7 - la cholestérolémie est élevée,
- 8 - Les éliminations stéroïdiques et leur stimulation par l'A.C.T.H. demeurent élevées :

17 CS de 15,6 à 23,1 mg/24 heures

17 OH CS de 13,4 à 32 mg/24 heures.

On décide de pratiquer une surrénalectomie bilatérale subtotale effectuée le 19-3 - 1957, sans incident :

Ablation de la surrénale droite et de la moitié de la surrénale gauche.

La surrénale droite présente une hyperplasie nodulaire évidente, non tumorale, spongiocytaire, lobulant la surface de la glande.

La surrénale gauche est normale tant au point de vue de sa morphologie que sa structure histologique. On note seulement une ébauche d'hyperplasie adénomateuse en zone spongiocytaire, s'écartant à peine de la normale.

Dans les 7 mois qui suivent l'intervention, l'échec s'avère évident :

- 1 - Tout traitement substitutif est rapidement abandonné,
- 2 - la morphologie est inchangée,
- 3 - persistance des céphalées, de la faiblesse musculaire,
- 4 - apparition d'une tendance échyмотique,
- 5 - mais les règles persistent et la tension artérielle demeure normale.

Ce que confirment les examens complémentaires.

- 1 - la kaliémie est basse (0,125 g/l);
- 2 - le diabète toujours présent. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée à 0, 1/2, 1, 2 et 3 heures donne encore des chiffres élevés : 1,26 - 2,52 - 2,58 - 2,38 - 1,78 g/l).
- 3 - L'épreuve à l'A.C.T.H. montre une stimulation importante, les 17 CS passant en septembre 1957 de 14 à 24 mg, les 17 OH CS de 12,2 à 38 mg/24 heures.

- 4 - Le freinage est faible. La Δ_1 9 α fluoro-hydrocortisone administrée pendant 5 jours à raison de 2,5 mg/j ne fait baisser les taux de base qu'à 10,3 et 7,5 mg/24 heures respectivement pour les 17 CS et les 17 OH CS.

L'ablation de la demi-surrénale restante est pratiquée le 12 -
XI - 1957.

Elle montre une hyperplasie adénomateuse importante. Le traitement substitutif a comporté 40 puis 30 mg, per os, d'hydrocortisone par jour et 5 mg de D.O.C.A. tous les 3 jours, par voie parentérale.

Il a été rapidement dégressif puis interrompu en mars 1958.

Dans les 2 ans qui ont suivi, on a assisté à une rémission incomplète des signes de la maladie :

- 1 - l'érythrose faciale a diminué mais,
- 2 - le faciès, la pilosité ont persisté,
- 3 - la tendance ecchymotique a disparu,
- 4 - l'atrophie musculaire est restée stationnaire mais la force musculaire est devenue meilleure,
- 5 - Céphalées et douleurs lombaires ont diminué,
- 6 - la nervosité, l'asthénie n'ont pas été sensiblement modifiées,
- 7 - les règles sont demeurées normales.

On a noté, au point de vue biologique :

- 1 - une élimination stéroïdique de base, élevée pour une surrénalectomisée totale : 17 CS variables de 6 à 12 mg/24 heures,
17 OH CS élevés, de 11 à 13 mg/24 heures.
- 2 - la stimulation par l'A.C.T.H. reste importante :
les 17 CS passant de 6,6 à 15 mg
les 17 OH CS de 13,4 à 36,8 mg/24 heures.

3 - le freinage par le Dectancyl est très faible :

17 CS de 12,4 à 10,3 mg

17 OH CS de 11,4 à 8,7 mg/24 heures.

Cependant, au cours de cette deuxième année, à plusieurs reprises, la malade a présenté des malaises, avec asthénie, chute tensionnelle, kaliémie élevée (210 mg/l), natrémie basse (3,10 g/l), épisodes faisant songer à des accès d'insuffisance surrénale, témoignant d'un équilibre surrénalien précaire et traités par une injection intra-musculaire de D.O.C.A. tous les 5 jours.

La glycémie était normale.

En 1960, le tableau clinique n'est pas modifié, il existe toujours une dissociation entre les éliminations de 17 CS (11,7 mg/24 heures) et les 17 OH CS (11,4 mg/24 heures), l'aldostéronémie est normale.

En 1961, on constate cliniquement :

- 1 - l'augmentation de l'asthénie, avec faiblesse musculaire croissante et céphalées tenaces,
- 2 - le poids reste stationnaire ; il n'y a pas de troubles digestifs ,
- 3 - le faciès n'est pas modifié : pilosité importante, alopecie temporale, érythrose,
- 4 - les règles surviennent toujours régulièrement,
- 5 - les radiographies du crâne sont normales.

Biologiquement :

- 1 - Chute modérée des 17 OH CS de 11,4 à 8,2 mg/24 heures, les 17 CS restent inchangés (11,2 mg/24 heures),
- 2 - le freinage est toujours faible (Dexaméthasone, 3 mg/jour pendant 5 jours) : les 17 OH CS passent alors de 7,7 à 6,5 mg/24 heures,
- 3 - les corticoïdes plasmatiques sont normaux : 12 μ g %,
- 4 - Il n'y a pas de trouble de la glycorégulation.

Il semble donc se produire un épuisement lent et progressif d'une activité surrénalienne résiduelle, ce que confirment les examens ultérieurs.

En effet, en 1962, on assiste à une chute de la tension artérielle à 10/7, le pouls est petit, il existe des troubles digestifs, nausées, douleurs abdominales, il existe une pigmentation brunâtre des régions deltoïdiennes, des troubles du type de ceux de la Maladie de Reynaud aux membres supérieurs.

La natrémie est basse : 3,08 g/l, le potassium est à 195 mg/l.

La malade est équilibrée par 2 glossettes journalières de Glosso-Syncortil mais elle perd continuellement du poids.

Les règles sont normales comme les éliminations de pregnandiol et de folliculine.

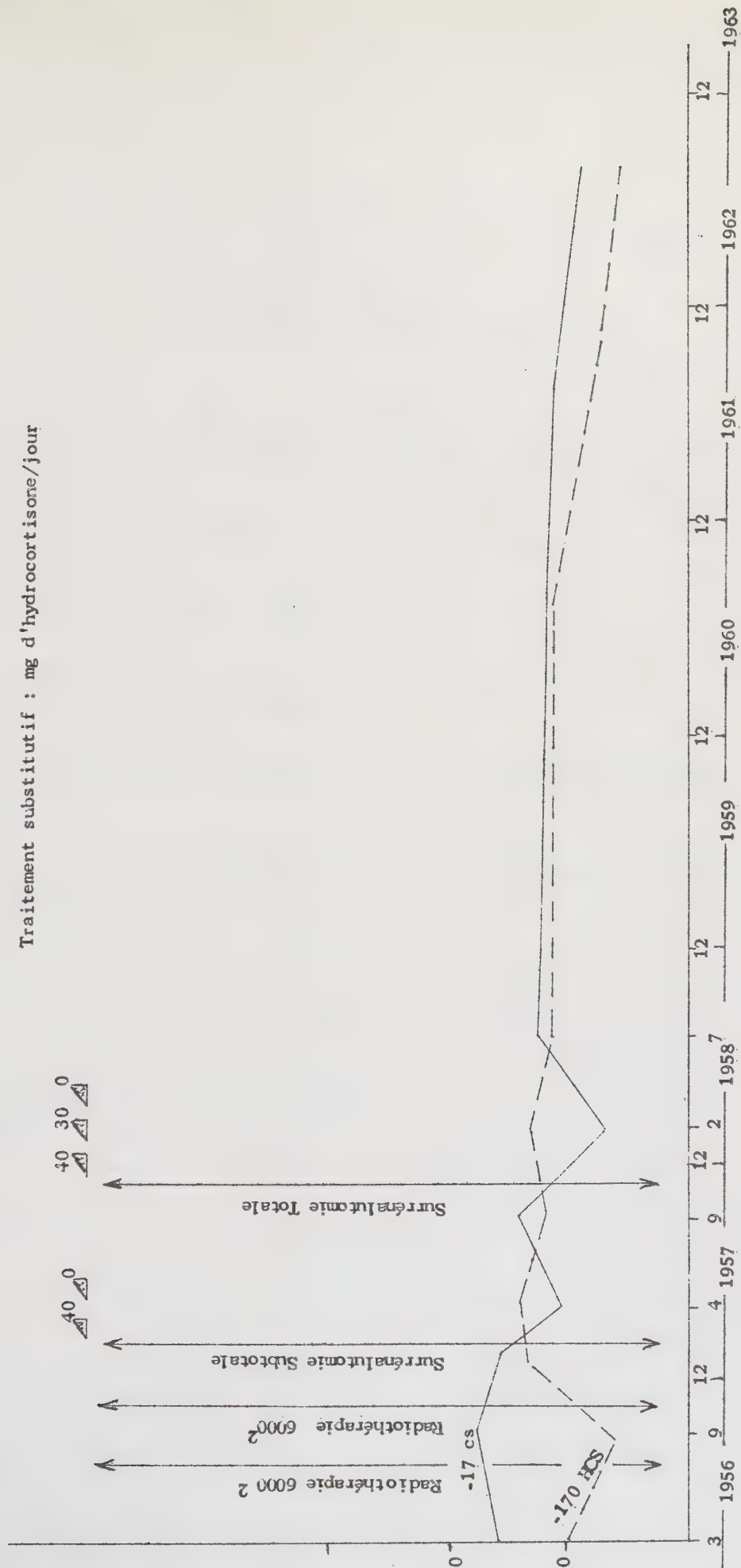
Les 17 OH CS urinaires passent de 6,6 à 6,4 puis 5,5 mg/24 heures, cependant que les 17 CS sont stationnaires (9 mg) et que les corticoïdes plasmatiques tombent à 4 μ g %.

Observation n°3 Melle Bar...

Taux de base des 170 ICS et des 17 cs au cours de la maladie, en mg/24 heures (ordonnées)

En abscisse : Temps (mois)

Traitement substitutif : mg d'hydrocortisone/jour



RESULTATS D'ENSEMBLE

De l'étude de ces 3 observations de Maladie de Cushing par hyperplasie cortico-surrénale, il apparait qu'aucun des traitements n'a été pleinement satisfaisant, que certains ont été totalement inefficaces, que d'autres n'ont pas donné la guérison qu'on pouvait logiquement en attendre.

Dans ce chapitre nous envisagerons :

- I - Les buts, les techniques et les résultats des traitements hypophysaires que nous exposerons brièvement ;
- II - Les techniques et les résultats de la surrénalectomie bilatérale subtotale ;
- III - Les techniques et les résultats de la surrénalectomie bilatérale totale, en distinguant :
 - les résultats obtenus à brève échéance
 - les résultats plus éloignés dans le temps, rechutes essentiellement.
- IV - Nous discuterons enfin les résultats obtenus et nous présenterons les résultats de la chimiothérapie.

I - Les traitements hypophysaires par les agents physiques

Cushing déjà, rattachant la maladie qui porte son nom à des adénomes basophiles de l'hypophyse, avait préconisé le traitement radiothérapique hypophysaire (V).

Cette intervention devrait permettre de modifier le primum movens de la maladie qui est l'aperte, pour une raison encore inconnue, du mécanisme régulateur diencéphalo-hypophysaire selon lequel l'augmentation des corticoïdes dans le sang, freine la production hypophysaire d'A.C.T.H.

1 - La radiothérapie hypophysaire :

Dans la 3ème observation que nous avons présentée, la malade avait reçu 12.000 r en six mois et en 2 séries de 6.000 r chacune, séparées par plusieurs mois.

Ce traitement avait de plus été discontinu.

Les règles cependant étaient réapparues, posant la question de la cause de l'aménorrhée dans la maladie de Cushing.

- L'échec du traitement doit être mis sur le compte, non de la technique du traitement, mais sur ses modalités d'application.

Pour être efficace, celui-ci doit être suffisant, or l'hypophyse est plus résistante aux radiations que les structures anatomiques avoisinantes, hypothalamus et nerfs optiques particulièrement.

Pour nécroser l'hypophyse par irradiation, il semble falloir des doses importantes appliquées en un temps court : 10.000 r. en quelques semaines (XXVIII) et beaucoup hésitent devant le risque de lésions nerveuses.

Le facteur temps importe autant que le facteur dose. Une dose journalière plus forte permet d'obtenir un résultat meilleur, il permet de raccourcir la durée du traitement et d'abaisser relativement la dose totale administrée (XXXI).

Dohan, Raventos et Boucot ont ainsi pu améliorer nettement des malades par l'administration journalière moyenne de 113 r., soit pour une dose moyenne

de 113 r, soit pour une dose moyenne totale de 4350 r appliqués en 2 à 3 semaines. J. Decourt, J.P Michard et P. Robel ont obtenu, sur 12 malades traités 2 succès importants chez ceux dont l'irradiation avait été suffisante : 103 à 330 r par jour.

A ce point de vue, la cobaltothérapie permettrait d'obtenir des résultats meilleurs en totalisant plus précisément l'irradiation sur l'hypophyse.

- La réapparition des règles a été notée chez d'assez nombreuses malades traitées par radiothérapie sans que par ailleurs se manifestât de rémission clinique ni biologique, les taux de F.S.H. demeurant normaux (XXIX), ce qui témoigne déjà de l'inefficacité de la radiothérapie.

Dans notre observation ces taux étaient normaux, compris entre 5 et 25 unités souris / 24 heures, avant que le traitement n'ait été entrepris. Celui-ci a cependant permis la réapparition des règles.

L'aménorrhée pour être d'origine hypothalamique n'en serait pas pour autant insensible au traitement chirurgical, la surrénalectomie bilatérale totale la faisant disparaître dans la plupart des cas (observations 1 et 2 et XIX).

2 - L'implantation intra-sellaire d'or radio-actif.

Elle pourrait, en permettant une irradiation in Situ de l'hypophyse, éviter les inconvénients de la radiothérapie à doses importantes et permettre judicieusement dosée, un simple freinage de l'hyperactivité pituitaire.

La dose de 10 millicuries d'Au¹⁹⁸, communément utilisée, n'a pas amenée d'amélioration chez notre malade (Observation I), après 2 mois, alors que la période du produit est courte, 2, 7 jours.

On manque cependant encore de données statistiques suffisantes pour juger de l'efficacité de ce traitement dans les hypercorticismes d'origine hypophysaire.

En conclusion, les malades susceptibles d'être améliorés par les traitements physiques, doivent être soigneusement sélectionnés.

Il faut éliminer les formes sévères et d'évolution rapides d'hyperplasie

cortico-surrénale justifiables d'emblée du traitement chirurgical.

Chez ceux traités, on ne peut prétendre attendre que des résultats très inconstants, si on ne produit pas un panhypopituitarisme, toujours regrettable chez des malades jeunes. Certains auteurs préconisent cependant un traitement mixte (XXXIII) : Surrénalectomie bilatérale subtotale suivie de radiothérapie hypophysaire et qui présenterait l'avantage de ne pas mettre les malades en insuffisance surrénale. Chez nos trois malades, comme nous le verrons, la surrénalectomie subtotale n'a pas amené d'amélioration et on peut douter qu'il en eût été différemment, si elle avait été suivie de radiothérapie hypophysaire.

II - La Surrénalectomie bilatérale subtotale

A - Les techniques

Les deux glandes surrénales coiffent chaque rein ; rétro-péritonéales, haut situées sous le diaphragme, elles sont noyées dans l'atmosphère graisseuse péri-rénale ; leur abord est difficile et la région opératoire doit être largement exposée pour permettre une hémostase aisée.

La ligature de la veine capsulaire moyenne est relativement facile à gauche car la veine est longue et tributaire de la veine rénale gauche.

A droite, sa ligature est plus difficile car la veine est courte et s'abouche directement dans la veine cave inférieure.

Différentes techniques ont été proposées, abandonnées, reprises ou innovées.

Il faut en effet tenir compte d'un certain nombre d'impératifs :

1 - que la surrénalectomie soit totale ou subtotale (les surrénalectomies partielles, préconisées avant l'utilisation de la cortisone, sont abandonnées), elle doit répondre à sa définition et enlever tout le tissu surrénalien d'un côté, totalité ou partie (la 1/2, les 3/4) du tissu surrénalien de l'autre côté.

.. 2 - En matière de Maladie de Cushing, le diagnostic d'hyperplasie surrénale n'est qu'une présomption obtenue devant la clinique, les épreuves dynamiques et les examens radiologiques.

.. Il arrive en effet que le rétro-pneumopéritoine, si complet soit-il, avec urographie, aortographie, tomographies, ne permette pas de conclure à une étiologie hyperplasique ou tumorale.

D'où la difficulté de concilier à la fois, dans une même technique, l'avantage d'avoir un abord suffisant sur chaque surrénale et celui de permettre leur examen simultané, dans le même temps opératoire.

Parmi les techniques, nous citerons celles qui utilisent :

.. 1 - La voie lombaire : lombotomie ne permettant généralement pas l'exploration simultanée des 2 surrénales, quoique des double lombotomies aient été pratiquées en un temps.

2 - La voie antérieure transpéritonéale antérieure,

.. 3 - La voie transthoracique, nécessitant l'ouverture de la plèvre et abandonnée,

4 - Les voies sous péritonéales avec :

- Incision latérale : suppose alors un diagnostic exact de localisation droite ou gauche,
- Incision médiane antérieure,
- Incision postérieure : abandonnée car causant des délabrements musculaires importants (XXVI).

B - Les résultats

Soit que d'emblée on ait opté pour un traitement chirurgical, soit qu'on ait tenté un traitement radiologique préalable, nos trois malades ont finalement subi une surrénalectomie bilatérale subtotal.

La voie utilisée a été sous péritonéale antérieure. Elle avait en effet, chez ces malades ne présentant pas d'anomalie radiologique, l'avan-

tage d'une exploration simultanée des deux surrénales et éventuellement des gonades.

En ce qui concerne la première observation, une ablation de la totalité de la surrénale gauche et des 2/3 de la surrénale droite a été pratiquée.

Dans les autres observations, c'est la surrénale droite qui a été enlevée en totalité, cependant qu'on conservait le 1/4 ou la 1/2 de la surrénale gauche.

Il s'agissait, dans les 3 cas, d'une hyperplasie macroscopiquement ou microscopiquement visible.

Dans les 6 mois qui ont suivi on a noté :

1 - Au point de vue clinique :

- La faiblesse musculaire, l'asthénie, les céphalées, les douleurs lombaires sont devenues plus importantes,
- l'hypertrichose s'est étendue,
- le faciès est devenu plus typiquement cushingien,
- les vergetures se sont étendues (obs. 1 et 2)
Elles sont restées absentes dans l'observation 3.
- Une tendance ecchymotique est apparue (cas 2 et 3) alors qu'elle n'a pas été notablement modifiée dans le cas 1.
- La tension artérielle n'a pas été modifiée,
- L'aménorrhée a persisté (obs. 1 et 2) ; dans l'observation 3, la surrénalectomie bilatérale subtotala n'a pas modifié les règles réapparues après le traitement radiothérapique préalable.

2 - Au point de vue biologique :

- Le diabète a diminué dans 2 cas (obs. 2 et 3)
- Les stéroïdes ont très nettement diminués dans les urines : respectivement, dans chaque cas, les 17 CS sont passés de 31,7 - 41,4 - 15,5 mg/24 heures à 25 - 8,8 - 14 mg/24 heures.

les 17 OH CS de

57 - 32,2 - 14 mg/24 heures à 43 - 8,6 - 12,2 mg/24 heures.

Dans un cas donc, elles ont été très peu modifiées. Elles restent encore élevées.

- L'épreuve de stimulation par l'A.C.T.H. reste très positive.
- Le freinage par la $\Delta_1 \alpha_9$ fluorohydrocortisone ou le Dectancyl est faible.
- Le traitement substitutif a été de courte durée et seulement maintenu dans les suites immédiates de l'intervention.

C - Conclusion

Au total, si la surrénalectomie bilatérale subtotala a notablement diminué les éliminations de 17 CS et de 17 OH CS dans les deux cas où elles étaient très élevées, elle ne les a pas modifiées en proportion du tissu surrénalien enlevé et, dans un cas, elle ne les a pas du tout modifiées. Au point de vue clinique, elle n'a pas amené de rémission. Mis à part le diabète qui a diminué, elle a aggravé certains signes de la maladie (vergetures) ou en a fait apparaître d'autres (Purpura).

Ces résultats témoignent de l'existence d'un moignon de surrénalectomie, très actif et stimulé par l'A.C.T.H. hypophysaire, d'où le freinage faible.

III - La Surrénalectomie bilatérale totale

A - Les techniques

Elles ne diffèrent pas de celles de la surrénalectomie bilatérale subtotala que nous avons déjà exposées. Selon la voie utilisée, l'intervention peut être effectuée en 1 ou 2 temps, l'utilisation de corticoïdes très actifs permettant d'emblée une chirurgie élargie des surrénales.

En deux temps, après un délai variable selon les résultats du premier temps, on pratique une lombotomie du côté du moignon surrénalien

restant. Plus récemment on a préconisé de faire une double lombotomie en deux temps.

Chez nos trois malades, une lombotomie a été pratiquée 4 à 8 mois après le 1er temps de la surrénalectomie. Le moignon de surrénalectomie présentait une hyperplasie adénomateuse importante (10 grammes dans l'observation 1, très notable dans la 3ème observation).

B - Les résultats

1 - Résultats rapprochés :

Dans les 6 à 12 mois qui ont suivi l'intervention, on a constaté :

- une modification très notable du faciès, désépaissi.
- le poids, quand il était augmenté (obs. 1) est redevenu normal ; il n'a pas été modifié chez les 2 autres malades qui ne présentaient pas d'obésité à proprement parler.
- L'hypertrichose a totalement disparu en 6 mois. Chez notre deuxième malade, en 12 mois chez la première ; elle n'a pas été modifiée, restant très importante et au premier plan du tableau clinique dans la 3ème observation.
- La séborrhée, l'acné et l'érythrose faciale ont disparu rapidement. Dans la 3ème observation l'érythrose faciale persistait encore après un an.
- Les douleurs lombaires ont rapidement diminué alors qu'il ne semble pas que l'ostéoporose se soit beaucoup réparée dans les 12 mois qui ont suivi l'intervention.
- Les vergetures ont disparu en 1 an dans 1 cas (2), elles sont restées très nettes, mais moins colorées, dans l'autre (1). Elles ont été toujours absentes dans la 3ème observation.
- Le purpura et la tendance ecchymotique ont disparu au bout de quelques semaines,
- Les règles sont réapparues, avant 6 mois, après une période d'aménorrhée de plus d'un an.

- La faiblesse musculaire, l'asthénie, les céphalées se sont réparées lentement, de façon variable et incomplète.
- Les troubles psychiques qui étaient encore au premier plan du tableau clinique dans la 2ème observation ont disparu totalement en moins de 6 mois.
- La tension artérielle est redevenue rapidement normale.
- Le diabète a disparu, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée a révélé rapidement un triangle hyperglycémique normal.
- On n'a pas noté de modifications électrolytiques importantes.
- Le traitement substitutif a été maintenu au delà d'un an chez 2 malades (1 et 2) à raison de 20 à 30 mg par jour d'hydrocortisone, per os et de 5 mg de D.O.C.A. tous les 3 à 5 jours. Dans la 3ème observation il a été interrompu avant 4 mois.
- On a noté un effondrement de l'élimination urinaire des 17 CS et des 17 OH CS,
les premiers passant de 25 - 8,8 - 14 mg à
1,5 - 1,5 - 6 mg/24 heures,
les seconds de 43 - 8,6 - 12,2 à
2,7 - 3,7 - 11 mg/24 heures.

Mais malgré l'interférence du traitement cortisolique, il persiste une élimination notable de ceux-ci, surtout chez des surrénalectomisées totales.

L'épreuve à l'A.C.T.H. est positive, le freinage nul par le Dectancyl.

- Les radiographies de la selle turcique restent superposables à celles prises auparavant.

En conclusion, dans les suites rapprochées de la surrénalectomie bilatérale totale, il faut noter la lenteur avec laquelle se manifeste l'amélioration qui porte sur le mieux-être général, la tension artérielle, le diabète, la réapparition des règles, la tendance ecchymotique - bien que des statistiques récentes en fassent un signe persistant de la maladie (XIX) - les troubles psychiques enfin. Par contre, les éliminations stéroïdiques non tarries comme en témoignent la relative résistance à l'insuffisance surrénale de nos malades et le traitement substitutif faible.

2 - Les suites lointaines :

- Pendant les 3 années qui ont suivi, la rémission clinique est restée stabilisée.

Au point de vue biologique, 2 malades ont présenté une remontée très lente de leurs éliminations stéroïdiques cependant que chez l'autre, elles restaient stationnaires. Une malade a même pu mener à bien une grossesse (obs. 2), les excrétions de folliculine et de pregnandiol étant satisfaisantes, celles de 17 CS et de 17 OH CS relativement élevées et peu modifiées par l'administration d'hydrocortisone et de D.O.C.A.

.. A la fin de la grossesse, le faciès s'est transformé à nouveau, reprenant un type cushigien avec réapparition de l'hypertrichose faciale.

Les troubles psychiques sont réapparus dans le post-partum en relation, semble-t-il, avec les doses élevées de cortisol administré.

Il semble que la grossesse ait favorisé la revivescence d'un tissu surrénalien actif, permettant la suppression du traitement substitutif ; explication la plus satisfaisante car on n'a pas pu encore mettre en évidence une sécrétion compensatrice d'origine placentaire (XXII). Dans ce cas, il faut admettre que ce tissu a perdu, après l'accouchement, toute activité, puisque le tableau clinique et biologique est redevenu ce qu'il était avant la grossesse.

Après 3 années de guérison apparente, deux malades ont présenté une rechute manifeste de la maladie, accompagnée de tout ou partie de ses signes, cependant que la troisième présentait une chute de ses éliminations stéroïdiques et des signes cliniques d'insuffisance surrénale.

- a - Une malade a présenté le même tableau clinique qu'avant la surrénalectomie, exception faite du diabète, de l'hypertension et du taux plus bas des 17 CS à 10 mg et des 17 OH CS à .16 mg/24 heures. En effet sont apparus : aménorrhée, modification du faciès, prise de poids, hypertrichose et érythrose faciale, séborrhée, acné, nouvelle extension des vergetures, céphalées, asthénie et faiblesse musculaire importantes, tous signes réapparus en quelques mois et signant une rechute précoce et sévère (obs.1).

- b - Une autre malade, au cours de la 5ème année qui a suivi l'intervention, a présenté : troubles des règles, réapparition de l'hypertrichose, acné, céphalées tenaces avec troubles psychiques à type de psychose hallucinatoire, après une augmentation lente et continue de ses éliminations stéroïdiques (obs. 2)
- c - Au cours de la 6ème année qui a suivi l'intervention, la 3ème malade a présenté une perte de poids, asthénie intense, chute de la pression artérielle après une diminution très lente mais continue de ses éliminations stéroïdiques, l'hypertrichose n'étant pas modifiée (obs. 3)

Chez ces 3 malades est apparue une mélanodermie dont l'intérêt pratique est qu'elle coexisterait fréquemment avec une tumeur hypophysaire (XVII).

SALASSA, SPRAGUE et Coll. l'ont retrouvée dans un nombre important de cas de surrénalectomies, associée à une tumeur hypophysaire à dominance chromophile et suffisamment importante pour entraîner des altérations du champ visuel.

Il leur a semblé que l'intervention favorisait le développement tumoral et l'apparition de la mélanodermie.

Chez nos trois malades, tout au long de la maladie, la selle turcique n'a pas présenté de modification radiologique et dans la première observation, la mélanodermie est apparue, localisée, malgré l'implantation d'or radio-actif.

Il est remarquable qu'elle puisse apparaître chez des surrénalectomisés équilibrés, soit par un traitement substitutif suffisant ou du fait de l'activité résiduelle d'un tissu surrénalien actif, comme c'est le cas de nos observations.

Un certain nombre de constatations ont été faites :

- Dans les insuffisances surrénales secondaires à une insuffisance hypophysaire globale, la mélanodermie serait souvent absente, de même dans les insuffisances hypophysaires électives (XXX).
- Dans la maladie d'Addison, les taux d'A.C.T.H. dans le sang seraient normaux, alors qu'ils seraient augmentés chez le surrénalectomisé (XXXIV).
- On sait enfin que l'hormone mélanotrope est normalement freinée par les métabolites de la cortico-surrénale et particulièrement par le cortisol.

On peut imaginer que la MSH serait libérée à la faveur d'un déséquilibre A.C.T.H.- cortisol plasmatique. Nous l'avons vu apparaître chez une malade dont le taux de corticoïdes plasmatiques était élevé (obs. 1 - 20,5 g %) aussi bien que chez une autre où il était faible (obs. 3 - 4 g %). Dans le premier cas, le traitement par l'O,p' - DDD qui a fait baisser le taux de corticoïdes plasmatiques (10 g %) sans pour autant modifier la stimulinémie, a fait disparaître la mélanodermie.

Quoiqu'il en soit, d'un point de vue pratique et pour autant qu'on puisse tenir compte de statistiques encore peu nombreuses, il pourrait sembler que l'apparition de tels faits soit favorisée par une exérèse surrénalienne large, ceux-ci étant apparues pour Salassa, Spragne et coll., dans tous les cas de surrénalectomie totale et dans 2/3 seulement des cas de surrénalectomie subtotale (XVII).

C - Conclusion :

La surrénalectomie bilatérale totale a amené, dans tous les cas, une rémission clinique remarquable, stabilisée au bout d'un an, portant prin-

cipalement sur les règles, la tension artérielle, le diabète, les troubles psychiques ; elle a laissé persister dans tous les cas des éliminations notables de stéroïdes urinaires qui, au cours des années se sont accrues chez deux malades, véritable rechute biologique avec réapparition incomplète des signes cliniques de la maladie, cependant que chez l'autre, on ne sait si on doit rattacher leur épuisement progressif à un épuisement du tissu surrénalien sécrétant ou à une modification de la régulation diencephalo-hypophysaire de la sécrétion d'A.C.T.H.

IV - Discussion

L'attitude thérapeutique en matière de maladie de Cushing par hyperplasie cortico-surrénale, à la lumière de statistiques anciennes et récentes (XIX) s'oriente dans le sens d'une exérèse plus large des glandes surrénales.

La surrénalectomie bilatérale subtotale expose à des rémissions incomplètes ou bien, et c'est le cas de nos trois malades, n'amène aucune amélioration. Cette attitude semble être indiquée sans restriction en cas de maladie de Cushing sévère et si certains auteurs ont pratiqué des surrénalectomies subtotaux, voire partielles, à une époque où manquait la cortisone et ce avec très peu d'échecs (Sprague dans sa statistique de 100 cas de Maladies de Cushing d'étiologies diverses, cite 10 % d'échecs (XVI), il semble qu'il faille imputer cet optimisme au fait que tous les malades traités ainsi n'étaient pas sévèrement atteints et que le temps durant lequel ils ont été suivis, 3 ans en moyenne, n'était pas suffisant pour que cliniquement réapparaisse la maladie. La surrénalectomie bilatérale totale elle même ne semble améliorer les malades qu'incomplètement et les expose, à plus longue échéance, à une rechute. Dès lors, un certain nombre d'hypothèses peuvent être soulevées que nous envisagerons successivement :

I - Si les sécrétions stéroïdiques sont le fait de tissu glandulaire épargné, il faut incriminer la technique chirurgicale utilisée.

II - Si la chirurgie a effectivement enlevé la totalité des deux glandes surrénales, il faut rechercher l'existence d'un tissu surrénalien aberrant.

III - Partie ou totalité de ces excrétions peuvent-elles être le fait des gonades ?

I - Les techniques chirurgicales

Nous avons exposé la multiplication des techniques et les difficultés de la chirurgie surrénalienne.

Des statistiques récentes (XXVII) semblent indiquer que la persistance d'une activité cortico-surrénale serait moins fréquente lorsqu'au lieu d'intervenir en 1 temps par voie transpéritonéale ou en 1 temps suivi de lombotomie, on pratiquait une double lombotomie en 2 temps.

Dubost et Coll. ont en effet relevé la persistance d'une excrétion dans seulement 1/8 des cas de double lombotomie et dans 1/3 des cas lorsque la voie transpéritonéale était utilisée.

Le traitement substitutif aurait dû être aussi administré à plus hautes doses.

Les interventions par voie antérieure, en 1 ou 2 temps, ont en effet montré, au cours de ce 2ème temps, les potentialités hyperplasiques du tissu surrénalien restant (moignon de 10 g. développé en 6 mois dans notre première observation).

Si la résection très large du tissu surrénalien permet la régression des signes de la maladie à brève échéance elle ne modifie pas la perte du mécanisme de régulation de sécrétion de l'A.C.T.H., elle l'aggrave même en réduisant le freinage par le cortisol.

L'A.C.T.H., alors secrétée en abondance, peut induire, par ses propriétés morphogènes, la néoformation puis la sécrétion d'un tissu surrénalien aux dépens de quelque îlots cellulaires laissés en place.

La prévention des rechutes devrait donc d'abord consister en une exérèse large, d'autant que les limites anatomiques des glandes surrénales, plus ou moins clivables, souvent noyées, chez les obèses, dans la graisse

péri-rénale, peuvent être imprécises, d'autant aussi qu'il peut exister du tissu cortical en dehors de la capsule fibreuse surrénale (XXIII).

II - Les tissus surrénaliens aberrants

L'existence de tels tissus a été rapportée chez l'homme par différents auteurs :

- Graham en a retrouvé chez 32 malades dans les tissus pré-caves et pré-aortiques, sous le tronc coeliaque (XXV).

Dans la moitié des cas il s'agissait de tissu surrénal complet, cortical et médullaire.

- Falls (XXIV) en a retrouvé 11 fois dans le ligament large, 9 fois il s'agissait de formation nodulaire bilatérale.

- Par ailleurs il en a été décrits, dans le rein, le pancréas, le testicule et l'ovaire.

Il semblerait s'agir de reliquats embryonnaires plus ou moins différenciés. On sait en effet que la surrénale tire son origine d'une ébauche coelomique formée au voisinage du corps de Wolf. Les deux ébauches s'intriquent au cours de la vie embryonnaire, mais une partie de l'ébauche paranganglionnaire subit une grande dissémination dans l'organisme (domaine du sympathique) ; au cours de cette dissémination, elle serait capable d'entraîner certains éléments de l'ébauche coelomique qui donnera la cortico-surrénale. Quoiqu'il en soit, on ne sait que peu de choses quant au potentiel évolutif et sécrétoire de ces tissus après surrénalectomie.

Ce potentiel est soumis à des variations spécifiques car, si chez le rat, la surrénalectomie n'entraîne pas la mort chez tous les individus d'un même lot grâce à l'hypertrophie, chez les survivants, de glandes accessoires, ces glandes ne s'hypertrophient pas chez le lapin ni chez le chien et l'insuffisance surrénale aiguë résultant de la surrénalectomie est chez eux rapidement mortelle (XXIII).

Chez l'homme surrénalectomisé, en l'absence d'exploration chirurgicale ou nécropsique systématique, en l'absence de produits marqués qui puissent s'y fixer, on ne peut affirmer leur pouvoir sécrétoire vis à vis des stéroïdes.

III - L'Origine gonadique des sécrétions stéroïdiques

Dans le cas particulier de notre 2ème observation, la seule pour laquelle ait été recherchée, devant l'hypertrichose, une participation ovarienne, l'épreuve de stimulation gonadique par la gonadotrophine chorionique, après freinage surrénalien, a montré une réponse ovarienne normale. Les taux de pregnannetriol étaient bas, 0,2 mg/24 heures après stimulation cependant que les 17 CS à 4 mg/24 heures n'étaient pas modifiés au cours de l'épreuve, non stimulés au niveau de l'ovaire, non freinés au niveau de la surrénale avec un freinage faible et une stimulation nulle pour les 17 OH CS. L'analyse a montré une prédominance importante des 11 OH corticostéroïdes et des 17 CS, métabolites au cortisol.

Chez cette même malade, on avait noté au cours de la grossesse, une élimination urinaire augmentée des 17 CS, des 17 OH CS et de l'aldostérone. Mais les valeurs élevées de 17 CS semblent dues à la faible spécificité de la réaction de Zimmerman qui dosait aussi des stéroïdes cétoniques dérivés de la progestérone et d'autres stéroïdes voisins.

Les études analytiques des 17 CS avaient montré qu'ils étaient normaux dans le sang et dans les urines.

Quant à l'augmentation urinaire des taux de 17 OH CS, elle est due à un ralentissement du métabolisme du cortisol dont la vie est doublée au cours de la grossesse ; ceci expliquerait l'amélioration de l'insuffisance surrénale au cours de la grossesse chez les malades surrénalectomisées et chez les addisoniens. (XXII)

D'autre part des éliminations de stéroïdes ont été retrouvées chez des malades surrénalectomisées et gonadectomisées totales, particulièrement chez des femmes atteintes de cancer du sein (XXIII).

IV - Conclusion

Il ne semble donc pas que les sécrétions que nous avons observées chez nos trois malades, soient d'origine gonadique.

On ne sait pas, d'autre part, si on doit transposer chez l'homme les résultats de l'expérimentation animale en ce qui concerne l'existence éventuelle de tissus surrénaliens aberrants ; on manque encore de données expérimentales et cliniques.

Il nous a semblé plutôt qu'il fallait expliquer les échecs du traitement chirurgical de la maladie de Cushing, par l'insuffisance de certaines techniques chirurgicales, que chaque surrénale devait être abordée séparément et dans la mesure du possible, la région largement excisée.

Pour nous, le traitement des échecs de la surrénalectomie a été résolu, chez deux de nos malades, l'autre présentant à la longue un tarissement spontané de ses sécrétions stéroïdiques, par l'utilisation de l'o-p'-DDD. Après les études de Nelson et Woodart, de Nichols et Gardner en expérimentation animale chez le chien, de Sheehan et Nichols en application humaine (VII), il a été possible d'isoler d'un insecticide, le Rothane ou DDD qui dérive du DDT par perte d'un atome de chlore, un certain nombre d'isomères : para -para prime DDD et ortho-para prime DDD. Ce dernier, le 2, 2 bis (2 chlorophényl- 4 chlorophényl) 1 - 1 dichloroéthane, possédait une activité corticolytique élective très élevée.

Il provoquait une atrophie des zones réticulée et fasciculée de la cortico-surrénale, sans altérer la glomérulée (VIII). Cueto, Brown et Richardson en particulier ont montré que son action n'était pas empêchée par l'administration simultanée d'A.C.T.H. et qu'il ne semblait pas agir au niveau des récepteurs périphériques puisque l'administration simultanée de cortisone chez le chien empêchait le développement des signes d'insuffisance surrénale (XI). Southren, Weisenfeld et Lanfer ont fixé, les premiers, les modalités d'application du produit chez l'homme atteint de Maladie de Cushing (XII).

Deux de nos malades, ainsi traitées, ont vu leurs éliminations urinaires de stéroïdes diminuer considérablement, cependant qu'apparaissait plus lentement, une amélioration clinique.

- Dans un cas où la posologie était moyennement élevée (6 g/j.), sont apparus, dès le début, des signes d'intolérance digestive et un rash cutané. L'amélioration clinique ne s'est manifestée qu'après que la posologie ayant été abaissée (4 g/j.), les signes d'intolérance aient disparu.

Elle a été remarquable, portant essentiellement sur la réapparition des règles, disparition de l'asthénie et de la faiblesse musculaire et de la mélanodermie, sans que dans les 6 mois d'un traitement d'entretien, aucun signe de toxicité soit apparu.

L'interruption du traitement a été suivi d'une remontée des éliminations de stéroïdes, et celui-ci a été repris à une dose de 10 g. par semaine.

Ces éliminations montrent une inertie complète vis à vis de la stimulation par l'A.C.T.H. et du freinage par le Dectancyl, s'expliquant par une surstimulation endogène par l'A.C.T.H., dont vraisemblablement la sécrétion n'a pas été diminuée par le traitement, et une inhibition enzymatique du cortex surrénalien par l'O, p' - DDD.

- Dans l'autre cas la posologie au début a été plus faible (3 g/j.), les signes d'intolérance ont été aussi plus tardifs, aboutissant à une intolérance gastrique absolue : intolérance imputable au produit lui-même et en partie à une insuffisance surrénale momentanée, les éliminations stéroïdiques étant très basses. Le traitement a été interrompu. Une nette amélioration s'est alors manifestée : réapparition des règles, disparition de l'asthénie, diminution de la pilosité.

- Ces deux observations révèlent donc 2 attitudes thérapeutiques différentes :

Il semble qu'en présence de formes sévères avec éliminations stéroïdiques importantes, il faille utiliser des doses d'attaque fortes (6 - 10 g/j), dégressives, mais continues (XII).

L'arrêt du traitement est en effet suivi d'une remontée stéroïdique (obs. 1).

Quand il s'agit de formes dissociées avec éliminations stéroïdiques

subnormales, le traitement d'attaque peut comporter des doses plus faibles (3 à 5 g/j), dégressives et discontinues.

La posologie est en définitive fonction de la résistance surrénalienne à l'inhibition par l'O, p' - DDD.

Conclusion

Quoi qu'à proprement parler on ne connaisse aucune toxicité, sur les autres appareils tant sanguin que rénal ou nerveux, on ne peut encore présager des suites lointaines de la chimiothérapie par l'O, p' - DDD ; en particulier, on ignore quel pourrait être le retentissement de l'inhibition surrénalienne sur le fonctionnement hypophysaire.

C O N C L U S I O N S

Chez 3 malades atteintes de Maladie de Cushing sévères par hyperplasie cortico-surrénale, cliniquement nous avons retrouvé tous les signes de la maladie, mais, chez deux d'entre elles, dominait l'hypertrichose et, avec une atrophie musculaire importante, contrastait une adipose cervico-tronculaire, sans obésité vraie.

Biologiquement, nous avons retrouvé des éliminations stéroïdiques élevées, peu freinées par la $\Delta_1 \alpha_9$ fluorohydrocortisone, la dexaméthasone, avec une stimulation importante par l'A.C.T.H. en perfusion intra-veineuse.

Les traitements hypophysaires par les agents physiques, radiothérapie ou implantation d'or radio-actif, pratiquée dans un cas avant le traitement chirurgical et dans l'autre, après échec de celui-ci, n'ont pas amené d'amélioration, comme en ont témoigné la clinique qui est restée inchangée et les éliminations urinaires toujours élevées, de 17 céto-stéroïdes et de 17 hydroxy-céto-stéroïdes.

Cependant, la malade traitée par radiothérapie hypophysaire a vu ses règles réapparaître, fait déjà signalé par différents auteurs et qui pose le problème de l'origine hypothalamique de l'aménorrhée dans la maladie de Cushing, les taux de FSH étant généralement normaux dans ces cas.

Il nous a semblé alors, que le principe étant satisfaisant puisque dirigé contre l'hyperstimulinémie, l'échec de ces traitements devait être dû aux difficultés techniques de son application : difficulté du dosage de l'irradiation nécessaire et suffisante pour freiner l'hypophyse sans la détruire et sans altérer les structures anatomiques environnantes.

La Surrénalectomie bilatérale subtotale ne représente pas en matière d'hypercorticisme hyperplasique sévère, un traitement suffisant. Elle semble tout au plus susceptible d'amener une rémission très incomplète et momentanée.

La diminution des éliminations stéroïdiques urinaires qui la suit, ne se fait pas en proportion du tissu surrénalien enlevé, car le tissu surrénalien restant surstimulé, comme le montrent les épreuves dynamiques, s'hypertrophie et secrète plus.

On observe du reste un fait analogue chez les basedowiens qui ont subi une thyroïdectomie subtotale et qui peuvent encore présenter une fixation élevée de l'iode radio-actif, non freinable par l'administration de tri-iodo-tyronine.

La Surrénalectomie bilatérale totale est le traitement de choix des hyperplasies surrénales acquises.

Elle amène une rémission, d'installation lente mais certaine, de la plupart des signes de la maladie.

Il nous a paru cependant indispensable de séparer ses suites rapprochées, des suites lointaines.

Dans les suites rapprochées (6 à 12 mois), nous avons observé une rémission spectaculaire portant sur le mieux être général, la chute de la pression artérielle à des valeurs normales, la réapparition des règles, la disparition du diabète sucré et des troubles psychiques, rémission qui a permis à une de nos malades de mener à bien une grossesse.

Toutes ont présenté une résistance relative à l'insuffisance surrénale, le traitement n'a pas comporté plus de 20 à 30 mg d'hydrocortisone, per os, elles ont continué à présenter des éliminations non négligeables de stéroïdes urinaires.

Dans les suites éloignées (3 à 6 ans), ces éliminations ont semblé diminuer chez une malade, cependant qu'apparaissaient à la longue des signes d'insuffisance surrénale, sans que pour autant se soient amendés certains signes, dont l'hypertrichose, que l'intervention n'avait pas fait disparaître.

Il nous a semblé, en absence de dosage de la stimulinémie, que tout se passait comme s'il se produisait un apaisement du dérèglement diencéphalo-hypophysaire responsable de l'hyperfonctionnement hypophysaire, de façon analogue à ce qu'on observe dans la maladie de Basedow où l'exophtalmie peut persister malgré la thyroïdectomie et, à la longue, régresser.

Deux malades ont vu leurs éliminations stéroïdiques augmenter régulièrement, puis sont réapparues les signes cliniques de la Maladie de Cushing, dissociés dans un cas où dominaient hypertrichose et troubles psychiques.

Ces trois malades ont présenté une mélanodermie discrète et généralement localisée, sans signe clinique ni radiologique de tumeur hypophysaire.

Il nous a semblé que ces rechutes devaient tenir aux difficultés de la chirurgie surrénalienne qui ne peut toujours affirmer avec certitude que tout tissu surrénalien a été effectivement enlevé ; certaines techniques exposent plus, à cet égard, aux rechutes que d'autres.

La preuve en aurait pu être donnée ou infirmée, si une 3ème intervention, bien difficile à faire accepter, avait été tentée. Ces récédives ont été traitées par l'O, p' - DDD qui a amené une rémission clinique et biologique très nette, chez une malade, rémission stabilisée par un traitement d'entretien de plus de 6 mois et sans que se soit manifesté aucun signe de toxicité.

Chez l'autre malade, la rémission n'est apparue qu'après que le traitement ait été interrompu pour une intolérance gastrique absolue.

Ce produit, nouvellement introduit en France, nous a semblé être un remarquable inhibiteur de la fonction surrénalienne, sans pour autant présager de son action à plus longue échéance.

Vu, le Président de Thèse,

Professeur J. DECOURT

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

I - APERT

Dystrophies en relation avec des lésions des capsules surrénales.
Hirsutisme et progeria.
Bull.Soc.Ped. Paris, 1910, 501.

II - APERT

La portion corticåle de la capsule surrénale. Ses relations physiologiques et pathologiques avec le cerveau et avec les glandes génitales.
Presse Médicale, 1911, 19, 865.

III - LAUNOIS, PINARD, GALLAIS

Syndrome adiposo-génital avec hypertrichose, troubles nerveux et mentaux d'origine surrénale.
Gaz. Hôpitaux, 1911, n° 43.

IV - GALLAIS

Le syndrome surrénogénital. A propos de 25 cas.
Thèse, Paris, 1912.

V - HARVEY CUSHING

The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations.
Bull. John Hopkins, Hops., 1932, vol. 50, n° 3, 137-195.

VI - Jacques DECOURT

Une observation méconnue de Maladie de Cushing antérieure de 19 ans au mémoire de Cushing.
Presse Médicale, 62, n° 25, avril 1954, 537-538.

VII - SHEEHAN, SUMMER, NICHOLS

DDD Therapy in Cushing Syndrome.
Lancet, 1, 313, 1953.

VIII - FOGLIA, TORRES, MOGUILLEVSKY, ASHKAR

Action du DDD sur l'acide ascorbique surrénal de divers animaux.
C. Rend. Soc. Biol. 153, 3, 1959, 502-503.

IX - CIPRIANO, BROWN

The chemical fractionation of an adrenocorticolytic drug.
Endocrinology, March 58, 326, 33.

X - WEGMAIN

DDD - Action sur les glandes endocrines.
Thèse Médecine, Paris, 1952.

XI - CUETO, BROWN, RICHARDSON

Biological studies on an adrenocorticolytic agent and the isolation of the active components.
Endocrinology, March 1958, 334-9.

XII - SOUTHERN, WEISENFELD, LAUFER

Effect of O, p'-DDD in a patient with cushing's syndrom.
J. Clin. End. Metab. Vol. 21-2, 201-208, February 1961.

XIII - J. DECOURT

Position actuelle du traitement de la Maladie de Cushing.
Concours Médical, 7 janvier 1956, 78, n°1, 15-23.

XIV - COPE, RAKER

La maladie de Cushing. Traitement chirurgical de 46 cas.
New Eng.J.Med. August 1955, 253, n°5, 165-172.

XV - SPRAGUE, RANDALL, SALASSA, SCHOLZ, PRIESTLEY, WALTER, BULBIAN

Cushing's syndrome. A progressive and often fatal disease.
Arch.Int.Med., 1956, 98, 389-397.

XVI - SALASSA, KEARNS, KERNOHAN, SPRAGUE, Mc CARTHY

Pituitary tumors in patients with cushing's syndrome.
J.Cl.End.1959, 19, 1523, 1539.

XVII - NELSON, MEAKIN, THORN

Tumeurs hypophysaires productrices d'A.C.T.H. à la suite de surrénalectomie pour syndrome de Cushing.
Ann. of int. Med. March 1960, 52, n°3, 560-569.

XVIII - BRICAIRE, LEPRAT, PASQUIER

Les résultats cliniques de la surrénalectomie bilatérale dans la maladie de Cushing (12 cas).
Problèmes actuels d'End. et de Nutrition. Hôpital Bichat, série n°5, 1961.

XIX - LESSOF, BISHOP

Syndrome de Cushing récidivant 2 fois après l'opération.
Proc. Roy.Soc.Med. Oct. 56, 49, n°10, 828-29.

XX - SIEBEVMANN

Adénome à prédominance basophile et à développement invasif du lobe antérieur de l'hypophyse dans la récurrence de Cushing après adrénalectomie subtotale.
SSchz. All. Path. Bakter, 1955, 18, n°6, 1189-97

XXI - J. DECOURT, J.P. MICHARD et P. ROBEL

Evolution d'une grossesse chez une femme ayant subi une surrénalectomie bilatérale totale pour Maladie de Cushing.
Annales d'Endocrinologie, 1961.

XXII - Ph. VIGNERON

Persistance de l'excrétion de stéroïdes urinaires après surrénalectomie totale.

Thèse Médecine, Paris, 1959, n° 757

XXIII - FALLS

A accessory adrenal cortex in broad ligament. Incidence and functional significance.

Cancer - 8, 143, 150, Jan? Feb. 1955.

XXIV - GRAHAM

Coeliac accessory adrenal glands.

Cancer, 6, 149, Jan. 1953.

XXV - Ch. DUBOST, Ph. BLONDEAU, A. PIWNICA

Chirurgie des hypercorticisismes. Intérêt de l'abord antérieur transpéritonéal des surrénales.

Ann. de Chirurgie, octobre 1957

XXVI - Ch. DUBOST, Ph. BLONDEAU, A. PIWNICA, Ph. LECONTE

Traitement chirurgical du syndrome de Cushing.

Ann. de Chirurgie, septembre 1962

XXVII - J. TALAIRAC et Coll.

Destruction stéréotaxique de l'hypophyse non tumorale par les isotopes radio-actifs.

Presse Médicale, n° 28, juin 1962

XXVIII - J. DECOURT, J.P. MICHARD, P. ROBEL

Bilan de la Roentgenthérapie hypophysaire dans le traitement de la maladie de Cushing.

Journées Endocrinologiques de la Pitié. Paris, 25-27 juin 1962, 292.

XXIX - H. BRICAIRE, B. MATHIEU de FOSSEY

L'Endocrinologie en 1961.

Revue du Praticien, 1961, 2671-2721

XXX - DOHAN FC, RAVENTOS A., BOUCOT N., ROSE E.

J. Cl. End. 1957, 17, 8, 32

XXXI - LUFT R.

Acta. Med. Scand. 1946, 124, 126

XXXII - SOFFER L.J., IANACONNE A., GABRILOWE J.L.

Cushing's syndrome.

Am.J.Med. 1961, 30, 129, 146

XXXIII - WILLIAMS WG Jr, ISLAND D., OLDFIEDRA Jr, LIDDLE GW

Blood corticotropin (ACTH) levels in Cushing's disease.

J.Cl.End. 21, 426, 32, April 61.



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante
PARIS - V •
Téléphone : ODÉon 58-96